

男性解脲支原体、沙眼衣原体感染对体外受精-胚胎移植结局的影响

周 健,吴志南,周安稳,吕金星

(苏州大学附属第一医院生殖医学中心,江苏 苏州 215006)

[摘要] 目的:探讨精液解脲支原体(UU)、沙眼衣原体(CT)对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局的影响。方法:回顾性分析2013年1月—2014年12月于本中心行IVF-ET治疗的夫妇,术前采用定量荧光PCR法对不育男性进行UU、CT检测,根据检测结果分为UU阳性组、CT阳性组和阴性组,比较3组间行IVF-ET时受精率、卵裂率、优质胚胎率、移植胚胎数、临床妊娠率、种植率、多胎妊娠率、异位妊娠率和流产率有无差异。结果:共749例不育男性,其中UU阳性组194例,CT阳性组51例,阴性组502例。各组间受精率、卵裂率、移植胚胎数、临床妊娠率、种植率、多胎妊娠率、异位妊娠率和流产率无显著差异($P > 0.05$)。CT阳性组的优质胚胎率低于阴性组和UU阳性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);阴性组与UU阳性组的优质胚胎率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:IVF-ET中,精液UU阳性不影响IVF结局;精液CT阳性可导致优质胚胎率下降,但对受精率、种植率和临床妊娠率等无显著影响。

[关键词] 解脲支原体;沙眼衣原体;男性不育症;体外受精-胚胎移植

[中图分类号] R813.7

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)01-113-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160125

近年来,男性不育症的发病率越来越高。男性不育人群中生殖道感染的发病率明显高于已生育男性,感染的主要病原体是解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*, UU)和沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*, CT)^[1]。据报道,UU和CT感染可影响精子发生,产生抗精子抗体、影响生殖道腺体分泌^[2-4]等,从而降低精子质量导致男性不育,但鲜有报道男性UU、CT感染和生育结局的直接关系。本文通过研究男性UU及CT感染对实施辅助生殖助孕的影响,探讨UU、CT感染和体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

选取苏州大学附属第一医院2013年1月—2014年12月于生殖医学中心行IVF-ET治疗的不育男性749例,无遗传性疾病、慢性疾病,超声检查未发现睾丸、附睾及输精管异常。年龄22~46岁,平均29.8岁。根据病原体检测结果将患者分为UU阳性组、CT阳性组和阴性组,因UU+CT阳性组只有2例,未纳入研究。各阳性组均于IVF-ET前抗菌药物治疗并复查转阴。

1.2 方法

1.2.1 精液标本采集与处理

所有患者留取精液前禁欲2~7 d,于本中心取精室手淫法取精于无菌容器内。精液标本取出后立

即置于37℃恒温水浴箱,待精液充分液化后进行分析。精液样本采用梯度分离后行IVF。

1.2.2 支原体、衣原体测定

支原体、衣原体皆采用荧光定量PCR法检测,由杭州艾康生物技术有限公司提供检测试剂盒,检测过程严格无菌操作,并严格按说明书操作。

1.2.3 精液常规分析

采用北京伟力新世纪科技发展有限公司彩色精子质量检测系统(CASA),检测结果参照世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第5版)。精液特性参考值下限:精液体积 ≥ 1.5 mL;pH ≥ 7.2 ;精子浓度 $\geq 15 \times 10^6$ 个/mL;一次射精的精子总数 $\geq 39 \times 10^6$ 个;前向运动(PR) $\geq 32\%$;总活力(PR+NP) $\geq 40\%$;液化时间:排精后在60 min内液化;精子形态学(正常形态) $\geq 4\%$;畸形精子指数(TZI) < 1.6 ;精子畸形指数(SDI) < 1.6 。

1.2.4 IVF-ET

根据女方年龄、窦卵泡数目、月经第2或3天血促卵泡生长激素(FSH)水平、抗苗勒氏管激素(AMH)水平等评估卵巢储备功能,同时根据既往助孕史等选择不同的超排卵方案。待主导卵泡直径达18~20 mm时,肌内注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)10 000 U,36 h后取卵,取卵后3 d进行胚胎移植。移植术后2周行血 β hCG检测,确定妊娠,孕45 d及孕70 d时复查B超,确定临床妊娠。随访其妊娠

情况,比较各组间受精率、卵裂率、优质胚胎率、移植胚胎数、临床妊娠率、种植率、多胎妊娠率、异位妊娠率和流产率等有无差异。

1.2.5 结果评价

优质胚胎标准:受精第1天(D1)出现1个或2个原核(1PN或2PN),受精第3天(D3)显微镜下观察卵裂球数为6~8个,且卵裂球大小均一、胞质透明、碎片少于10%(形态评级为I级或II级)。受精率指正常受精率=正常双原核受精数/获卵数;卵裂率=2PN后两细胞以上的胚胎数/2PN受精卵数;优质胚胎率=I~II级胚胎数/2PN胚胎数;临床妊娠率=临床妊娠周期数/总移植周期数;流产率=孕27周前流产周期数/临床妊娠周期数。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件,组间均数的比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD法;组间率的比较采用 χ^2 检验及Fisher确切概率法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料

749例患者中UU阳性组194例,CT阳性组51例,阴性组502例,比较3组患者年龄、女方年龄、不育类型、不育年限、女方盆腔输卵管因素、获卵数均无统计学差异($P > 0.05$)。UU阳性组和CT阳性组精子密度、精子总数少于阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);UU阳性组前向运动精子少于阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 3组间IVF结局的比较

在本研究的不孕人群中UU感染阳性率为26.17%,CT感染阳性率为7.08%。CT阳性组的优质胚胎率低于UU阳性组和阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);UU阳性组与阴性组的优质胚胎率差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。3组在受精率、卵裂率、移植胚胎数、临床妊娠率、种植率、多胎妊娠率、异位妊娠率、流产率方面均无统计学差异($P >$

表1 3组患者一般资料

指标	UU阳性组	CT阳性组	阴性组
年龄(岁)			
男方	29.73 ± 3.29	29.30 ± 2.64	30.06 ± 3.31
女方	29.30 ± 3.42	28.71 ± 2.95	29.82 ± 3.47
不育类型(%)			
原发不育	58.2(113/194)	56.9(29/51)	60.6(304/502)
继发不育	41.8(81/194)	43.1(22/51)	39.0(196/502)
不育年限(年)	3.24 ± 2.55	3.38 ± 2.16	3.80 ± 2.74
精子质量			
精子密度($\times 10^6$ 个/mL)	49.32 ± 25.42*	46.58 ± 23.82*	62.91 ± 29.68
精子总数($\times 10^6$ 个/次射精)	120.00 ± 71.61*	113.27 ± 68.43*	159.95 ± 80.97
前向运动(PR,%)	38.26 ± 20.67*	42.13 ± 21.84	49.62 ± 23.15
精子正常形态率(%)	2.78 ± 1.83	2.47 ± 1.78	2.95 ± 2.04
盆腔输卵管因素(%)	59.23(115/194)	62.7(32/51)	57.2(287/502)
获卵数(n)	9.05 ± 5.07	8.83 ± 4.92	9.32 ± 5.30

与阴性组比较,* $P < 0.05$ 。

表2 UU阳性组、CT阳性组和阴性组妊娠结局比较

妊娠结局	UU阳性组	CT阳性组	阴性组
受精率(%)	65.94 ± 15.17	64.82 ± 14.86	67.65 ± 15.35
卵裂率(%)	97.05 ± 9.13	96.95 ± 8.89	98.37 ± 9.56
优质胚胎率(%)	38.99 ± 24.28	25.61 ± 22.53*	37.87 ± 23.74
移植胚胎数(n)	1.91 ± 0.31	1.92 ± 0.36	1.89 ± 0.27
临床妊娠率(%)	36.3(45/124)	34.2(13/38)	42.0(142/338)
种植率(%)	21.1(50/237)	22.7(22/97)	27.3(175/641)
多胎妊娠率(%)	28.9(13/45)	30.8(4/13)	24.6(35/142)
异位妊娠率(%)	6.7(3/45)	7.7(1/13)	6.3(9/142)
流产率(%)	8.9(4/45)	7.7(1/13)	7.0(10/142)

与阴性组比较,* $P < 0.05$ 。

0.05)。但与阴性组比较,UU 阳性组、CT 阳性组种植率、临床妊娠率均有下降趋势,移植胚胎数、多胎妊娠率有上升趋势;同时,盆腔输卵管因素发病率有上升趋势。由于 CT 阳性组病例数较少,为明确 CT 感染对 IVF-ET 结局的影响今后还需进一步加大样本量。

3 讨 论

支原体科在自然界广泛存在,是原核生物中最小且无细胞壁的一类微生物,对宿主器官和组织具有高度亲和性。可引起人类泌尿生殖道感染的支原体主要为脲支原体属的 UU,其次为支原体属的人支原体(MH)。UU 通过其特殊的顶端结构牢固黏附于泌尿生殖道的黏膜及上皮细胞^[5],导致泌尿生殖道感染。CT 为专一性细胞内寄生的病原微生物,其原体侵入宿主细胞后发育形成始体也称为网状体,在细胞内以二分裂方式复制,至一定密度时宿主细胞裂解并释放出原体又继续感染其他邻近上皮细胞。UU 和 CT 是男性非淋菌性尿道炎的主要病原体,UU 和 CT 感染的一个重要特点是症状隐匿,大部分感染者没有症状,容易导致感染反复迁延。

UU、CT 感染可导致男性不育^[6-7]。有报道显示 UU、CT 感染主要可引起精子质量的下降^[8-9],我们也发现 UU、CT 感染患者的主要精子指标和未感染患者相比有所降低,但亦有研究显示 UU、CT 感染对精子质量并不造成显著影响^[10-11]。UU、CT 感染导致精子质量下降的具体机制目前还不完全清楚,可能的机制为:①UU、CT 感染男性生殖道后,可直接破坏生精细胞和精子,导致精子质量下降。UU 感染后可侵入生精细胞,影响精子的发育与成熟,导致精子数量的下降。还可与精子头部、中段及尾部大量结合,影响精子活力,并可干扰精子和卵子结合^[2]。另外,UU 胞质内的有毒性蛋白和类脂可引起精子损伤与破坏,使精子密度、活动率下降。CT 感染后,可以对男性睾丸和附睾产生破坏作用,直接影响精子的发生与成熟。CT 可以进入精子内部,形成网状体并大量繁殖,造成精子膜和顶体的破坏。CT 还可引起输精管及附睾管管腔部分或全部梗阻,导致不育^[12];②正常情况下,血睾屏障将精子抗原与抗体免疫系统隔离,不会发生抗精子自身免疫反应。而 UU、CT 感染导致的局部感染可破坏血睾屏障,使精子可溶性抗原外溢,在体内产生抗精子抗体(AsAb)^[3]。AsAb 与精子膜固有成分结合能导致补体活化,使 C3 裂解加速,进而引起精子结合功能受损,导致精子活

率降低^[13]。同时 AsAb 可阻止精子穿过宫颈黏液,封闭顶体膜上抗原位点,抑制精子对透明带的附着和穿透,影响精卵结合^[14],从而导致不孕;③UU、CT 还可感染附睾、精囊、前列腺,引起精液的生化、液化改变,从而降低精子质量^[4]。而且炎症引起的生殖系炎症性破坏和纤维性变可导致生殖道梗阻^[15],从而导致不育;④UU、CT 感染导致细胞因子失衡及功能失调,细胞因子可直接和间接影响男性的睾丸功能和精子的生成和质量^[16]。

本研究中,UU 阳性组、CT 阳性组和阴性组比较,移植胚胎数、临床妊娠率、种植率、多胎妊娠率虽无统计学差异,但种植率、临床妊娠率均有下降趋势,移植胚胎数、多胎妊娠率有上升趋势。CT 阳性组的优质胚胎率低于 UU 阳性组和阴性组,差异有统计学意义。有报道优质胚胎率低的患者累积妊娠率也会降低,同时由于优质胚胎率低,移植时有可能增加移植胚胎数^[17]。在辅助生殖中,最理想的妊娠结局是单胎妊娠,而胚胎质量下降和移植胚胎数增加会明显增加多胎妊娠和异位妊娠的发生率^[18],增加母胎的风险。因此男性 CT 感染对妊娠结局可能存在一定的负面影响。研究还发现 UU 阳性组、CT 阳性组和阴性组比较,盆腔输卵管因素病因虽无统计学差异,但发生率也呈上升趋势。这和已有报道认为男性 UU、CT 感染导致不育,主要是因为通过性生活将 UU、CT 传染给女方,引起输卵管堵塞,从而导致不育相符^[19-20]。因此,对有 UU、CT 感染的男性,除了积极治疗还应加强对女方 UU、CT 的筛查,尤其有 CT 感染的女性,因其可能会对妊娠结局造成负面影响,因此行 IVF 术前亦应积极治疗。

[参考文献]

- [1] Oehsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility[J]. *Andrologia*, 2008, 40(2): 72-75
- [2] 查金智,钱宪明,王益鑫,等. 男性生殖道解脲支原体感染对精液的影响[J]. *男性学杂志*, 1997, 11(1): 14-15
- [3] 徐晓峰. 抗精子抗体产生的机制及其作用的研究[J]. *生殖与避孕*, 1991, 17(1): 8-12
- [4] 徐 晨. 沙眼衣原体与不育不孕[J]. *男性学杂志*, 1994, 8(3): 180-184
- [5] 涂 斌,罗少锋,刘素玲. 泌尿生殖道支原体感染及耐药性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16(6): 715-716
- [6] 吴 卓,徐计秀,王璨琦,等. 解脲支原体、沙眼衣原体感染与男性不育关系病例对照的 Meta 分析[J]. *中国男科学杂志*, 2013, 27(4): 30-33
- [7] Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*

Biol,2008,140(1):3-11

[8] Eley A,Pacey M,Galdiero M,et al. Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm[J]. Lancet Infect Dis,2005,5(1):53-71

[9] 黄长武,彭兰芬,郑哲明,等. 支原体、衣原体及抗精子抗体检测在男性不育症中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(11):1412-1414

[10] Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis.Prevalence,incidence by age and clinical settings,influence on sperm characteristics,relationship with the leucocyte count and clinical value[J]. Urol Int, 2003,71(4):377-381

[11] 黄敏婷,陆春. 解脲脲原体感染对男性精液质量影响的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2011,18(1):64-66

[12] Osterhuis GJ,Mulder AB,Kalsbeek-Batenburg E,et al. Measuring apoptosis in human spermatozoa;a biological assay for semen quality[J]. Fertil Steril,2000,74(2):245-250

[13] 陈志刚. 不孕不育患者 1200 例血清抗精子抗体分析[J]. 临床和实验医学杂志,2007,6(10):347-348

[14] Ness RB,Markovic N,Carlson CI,et al. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis. An epidemiologic examination[J]. Fertil Steril,1997,68(2):205-213

[15] Motrich RD,Cuffini C,Mackern Oberti JP,et al. *Chlamydia trachomatis* occurrence and its impact on sperm quality in chronic prostatitis patients[J]. J Infect,2006,53(3):175-183

[16] 刘燕婕,周慧. 衣原体属与支原体属感染及细胞因子水平和男性不育的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(16):3828-3829

[17] 孟艳,王焯,刘嘉茵. 体外受精-胚胎移植前检测宫颈分泌物支原体及衣原体意义的探讨[J]. 临床皮肤科杂志,2012,41(1):7-9

[18] 黎小佩,张云山. 移植胚胎数及移植优质胚胎数对妊娠结局的影响[J]. 天津医科大学学报,2014,20(1):29-31

[19] Taylor-Robinson D. *Mycoplasma genitalium* an update [J].Int J STD AIDS,2002,13(3):145-151

[20] Al-Moushaly A. Considerations on male infertility in genital infections with *Chlamydia trachomatis*(CT)[J]. J Med Life,2013,6(3):283-286

[收稿日期] 2015-05-21

(上接第 112 页)

[7] Andrews DW,Scott CB,Sperduto PW,et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastase:phase III results of the RTOG 9508 randomised trial [J]. Lancet,2004,363(9422):1665-1672

[8] Clarke JW,Register S,Mcgregor JM,et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy for patients with a single radioresistant brain metastasis[J]. Am J Clin Oncol,2010,33(1):70-74

[9] 李祥攀,肖建平,李秀平,等. 152 例肺癌脑转移立体定向放疗预后分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2012,21(2):108-112

[10] 胡银祥,卢冰,韩蕾,等. 非小细胞肺癌 3-5 个脑转移瘤优选调强放疗的可行性研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2012,21(4):369-373

[11] Mulvenna PM. The management of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer-is it time to go back to the drawing board? [J]. Clin Oncol,2010,22(5):365-373

[收稿日期] 2015-03-05